

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

09/836035

#2

PC10866

TRANSLATION FROM JAPANESE

J1017 U.S. PTO

09/836035



THE LANGUAGE SERVICE, INC. 806 Main Street • Poughkeepsie, NY 12603 • Telephone: (845) 473-4303 • Fax: (845) 473-4467

# PCT International Application Published in Accordance with Patent Cooperation Treaty

- (51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 47/40 A1
- (11) Published International Application No. **WO 98/26803**
- (43) Disclosure Date: June 25, 1998
- (21) International Application No. PCT/JP97/04650
- (22) International Application Date: December 17, 1997
- (30) Priority Right Data: Application No. 8/339638, December 19, 1996 JP
- (71) Applicant (for all designated countries except U.S.A.):  
Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.  
3-14-10 Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for U.S.A. only)  
Masayuki TAKAHASHI (JP/JP)  
Hiromi MORITA (JP/JP)  
Hiroshi KIKUCHI (JP/JP)  
c/o Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo Research and Development Ctr.  
1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134
- (74) Agent: Mitsuyuki Agura, et al., Patent Attorney  
Kyodo Bldg, 1-3-6 Ningyo-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103
- (81) Designated Countries: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patents (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patents (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Appended Documents: International Search Report

- (54) Title: **Pharmaceutical Composition for Oral Administration**

THE LANGUAGE SERVICE, INC.

(57) Abstract:

The present invention relates to a pharmaceutical composition for oral administration, comprising a basic drug, a lipophilic substance, and/or a cyclodextrin.

The composition improves the oral absorption of basic drugs that are not readily absorbed through oral administration.

For informational purposes only

Codes used to define PCT countries added to page 1 of the pamphlet of unexamined international applications according to the PCT

AL: Albania, AM: Armenia, AT: Austria, AU: Australia, AZ: Azerbaijan, BA: Bosnia-Herzegovina, BB: Barbados, BE: Belgium, BF: Burkina Faso, BG: Bulgaria, BJ: Benin, BR: Brazil, BY: Belarus, CA: Canada, CF: Central African Republic, CG: Republic of Congo, CH: Switzerland, CI: Ivory Coast, CM: Cameroon, CN: China, CU: Cuba, CY: Cypress, CZ: Czech Republic, DE: Germany, DK: Denmark, EE: Estonia, FI: Finland, FR: France, GA: Gabon, GB: Great Britain, GE: Georgia, GH: Ghana, GM: Gambia, GN: Guinea, GW: Guinea-Bissau, GR: Greece, HU: Hungary, ID: Indonesia, IE: Ireland, IL: Israel, IS: Iceland, IT: Italy, JP: Japan, KE: Kenya, KG: Kyrgyzstan, KP: Democratic People's Republic of Korea, KR: Republic of Korea, KZ: Kazakhstan, LC: Saint Lucia, LI: Lichtenstein, LK: Sri Lanka, LR: Liberia, LT: Lithuania, LU: Luxembourg, LV: Latvia, MC: Monaco, MD: Moldova, MG: Madagascar, MK: Macedonia (former Yugoslavia Republic), ML: Mali, MN: Mongolia, MR: Mauritania, MW: Republic of Malawi, MX: Mexico, NE: Niger, NL: Netherlands, NO: Norway, NZ: New Zealand, PL: Poland, PT: Portugal, RO: Romania, RU: Russian Federation, SD: Sudan, SE: Sweden, SG: Singapore, SI: Slovenia, SK: Slovak Republic, SN: Senegal, SZ: Swaziland, TD: Chad, TG: Togo, TJ: Tadjikistan, TM: Turkmenistan, TR: Turkey, TT: Trinidad-Tobago, UA: Ukraine, UG: Uganda, US: United States of America, UZ: Republic of Uzbekistan, VN: Vietnam, YU: Yugoslavia, ZW: Zimbabwe

## SPECIFICATION

### PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION

#### TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a pharmaceutical composition characterized by better oral absorption of basic drugs that are not readily absorbed through oral administration.

#### BACKGROUND ART

Some basic drugs have low gastrointestinal absorption, preventing the intended pharmaceutical effect from being obtained through oral administration.

Such basic drugs with poor oral absorption have conventionally been administered by intravenous or intramuscular injection, but there are many problems with injections, such as pain and myopathy, as well as the fact that the use of injections can be complicated.

The use of additives (absorption promoters) to achieve better absorption has been proposed to overcome such drawbacks. However, the use of such absorption promoters can induce mucosal disorders. Increasing the permeability of the gastrointestinal mucosa, which serve as a barrier in the living body, can sometimes result in the absorption of various superfluous components, as well as the absorption promoter itself, which can lead to toxicity. Safety can thus become a problem.

Cyclodextrins, meanwhile, are non-reducing maltooligosaccharides with 6 to 12 cyclically joined glucose molecules, in which an enclosed tubular space is known to incorporate various compounds to form clathrates. Although cyclodextrins have been reported to enhance oral absorption of certain compounds, this is a matter of the inclusion of the compounds in the cyclodextrins. Because basic compounds have polar groups such as amino groups in their chemical structure, they are generally not incorporated into the molecular space of cyclodextrins.

Conventional technology thus has yet to provide a safe way of efficiently improving the oral absorption of basic drugs characterized by low oral absorption.

An object of the present invention, which is intended to overcome the drawbacks of the prior art, is to provide a safe way of improving the oral absorption of basic drugs which otherwise

cannot be expected to yield good pharmacological efficacy when orally administered because of their poor gastrointestinal absorption.

### DISCLOSURE OF THE INVENTION

The inventors undertook extensive research on ways to improve the oral absorption of basic drugs whose pharmacological efficacy was not amenable to oral administration. The present invention was perfected upon the discovery that the oral absorption of basic drugs can be improved with the addition of cyclodextrins and/or lipophilic substances such as fatty acids and glycerin, which are widely used in foods and medicinal products, and which have been shown to be highly safe.

Specifically, the present invention is intended to provide a pharmaceutical composition for oral administration comprising a) a basic drug and b) a lipophilic substance and/or cyclodextrin.

### BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

As used herein, a basic drug is defined as a drug having one or more basic groups such as amino or amidino groups in its chemical structure, or salts or solvates thereof. The positions where the basic groups are present in the chemical structure are not particularly limited. For example, the basic groups may be in the center or near the center of the chemical structure, at or near one end, or at or near both ends.

The basic drug is not particularly limited, provided that it has the aforementioned basic groups. Basic extracts of naturally derived galenicals or the like (extracts, tinctures, etc.), basic compounds isolated from such extracts, chemically synthesized basic compounds, and so forth are included. The drug may consist of a single ingredient, or a mixture of two or more ingredients.

Those with asymmetrical carbons in the compound structure may come in the form of optical isomers or stereoisomers. Such optical isomers, stereoisomers, and their racemates are included in the present invention.

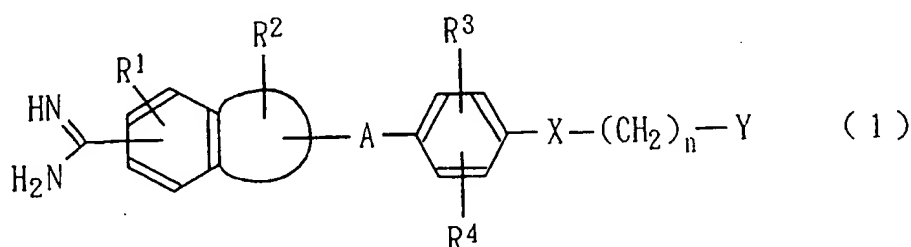
Salts of such basic drugs are not particularly limited, provided that they are pharmaceutically permissible salts. Specific examples include mineral acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, phosphates, nitrates, and sulfates; organic sulfonates such as

methanesulfonates, 2-hydroxyethanesulfonates, and p-toluenesulfonates; and organic carboxylates such as acetates, propionates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, tartrates, maleates, malates, and mandelates.

Examples of solvates of such basic drugs or their salts include any pharmaceutically permissible solvate. Hydrates are preferred.

The basic drug in the present invention is not particularly limited. For example, basic drugs which do provide satisfactory pharmacological efficacy when orally administered, despite their poor gastrointestinal absorption, would be able to be used in lower doses, with fewer adverse drug reactions, if the oral absorption could be improved. Basic drugs which have not afforded satisfactory pharmacological efficacy because of their poor gastrointestinal absorption would be able to provide better efficacy as a result of such improved absorption. Drugs with poor gastrointestinal absorption are generally highly hydrophilic.

Examples of basic drugs which are used in the present invention include aromatic amidine derivatives, salts of such derivatives, solvates of such derivatives, and solvates of salts of such derivatives. As used herein, aromatic amidine derivatives are compounds with an aromatic amidine structure in the chemical structure, which are included in the aforementioned basic compounds. Specific examples include the derivatives represented by General Formula (I) given in Japanese Unexamined Patent Application (Kokai) 5-208946 and International Laid Open Application WO 96/16940, salts of such derivatives, solvates of such derivatives, and solvates of salts of such derivatives.



(where  $R^1$  is a hydrogen atom or lower alkoxy group;

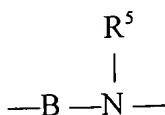
$R^2$  is a hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, carboxyl group, alkoxy carbonyl group, carboxyalkyl group, or alkoxy carbonylalkyl group;

$R^3$  is a hydrogen atom, carboxyl group, alkoxy carbonyl group, carboxyalkyl group, alkoxy carbonylalkyl group, carboxyalkoxy group, or alkoxy carbonylalkoxy group;

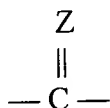
$R^4$  is a hydrogen atom, halogen atom, amino group, cyano group, nitro group, hydroxyl group, lower alkyl group, or lower alkoxy group;

$n$  is a number from 0 to 4; and

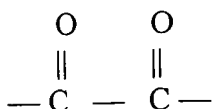
$A$  is a  $C_1$  to  $C_4$  alkylene group optionally substituted with 1 or 2 hydroxyalkyl groups, carboxyl groups, alkoxy carbonyl groups, carboxyalkyl groups, or alkoxy carbonylalkyl groups, or is a group represented by the Formula



{where  $B$  is a lower alkylene group or carbonyl group;  $R^5$  is a hydrogen atom or a group represented by the formula  $-D-W-R^6$  (where  $D$  is a group represented by the formula



(where  $Z$  is an oxygen atom or sulfur atom), a group represented by the formula



or a sulfonyl group,

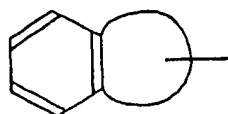
$W$  is a single bond or a group represented by  $-NR^7-$  (where  $R^7$  is a hydrogen atom, carbamoyl group, lower alkoxy carbonyl group, mono- or di-lower alkylaminocarbonyl group, lower alkylsulfonyl group, mono- or di-lower alkylaminothiocarbonyl group, optionally substituted lower alkyl group, or optionally substituted lower alkanoyl group),

$R^6$  is a hydroxyl group, lower alkoxy group, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group, or optionally substituted heteroaryl group));

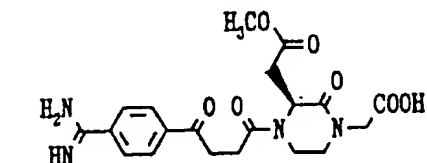
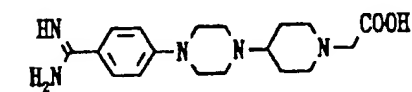
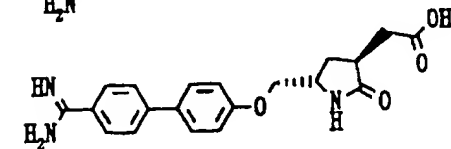
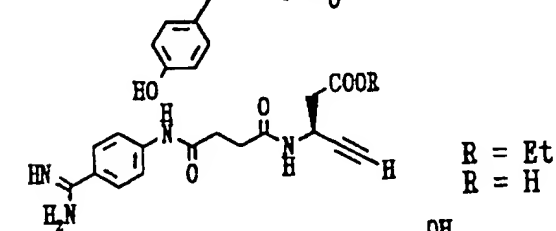
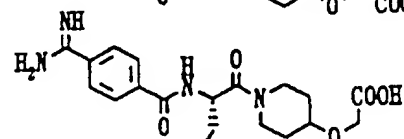
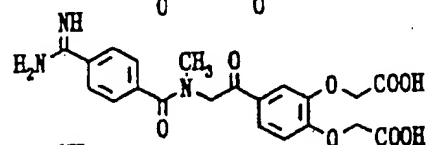
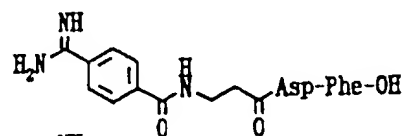
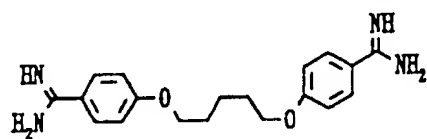
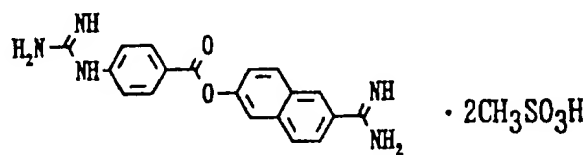
$X$  is a single bond, oxygen atom, sulfur atom, or carbonyl group;

$Y$  is an optionally substituted saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclic group or cyclic hydrocarbon group, optionally substituted amino group or optionally substituted aminoalkyl group; and

the group represented by



is selected from indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, and indanyl. The following compounds are examples.



Such compounds are well known, and can be prepared in the usual manner.

Preferred among them are compounds such as derivatives represented by General Formula (1), salts of such derivatives, solvates of such derivatives, and solvates of salts of such derivatives.

Examples of lower alkyl groups in General Formula (1) include any C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> straight chain, branched, or cyclic alkyl groups. Specific examples include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, secondary butyl, tertiary butyl, pentyl, hexyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl groups.

The lower alkyl groups may be substituted. Examples of groups which can be substituted for the lower alkyl group include halogen atoms, carboxyl groups, carbamoyl groups, amino groups, cyano groups, nitro groups, lower alkanoyl groups, lower alkoxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, mono- or di-lower alkylamino groups, aryl groups, aralkyloxy groups, aryloxy groups, mercapto groups, lower alkylthio groups, lower alkylthiocarbonyl groups, hydroxyl groups, carbamoyl groups [sic], and mono- or di-lower alkylaminocarbonyl groups.

The lower alkoxy groups can have 1 to 6 carbon atoms. Specific examples include methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, secondary butoxyl, and or tertiary butoxyl groups.

Examples of alkoxy carbonyl groups include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, and butoxycarbonyl groups.

Examples of carboxyalkyl groups include carboxymethyl, carboxyethyl, and carboxypropyl groups.

Examples of alkoxy carbonylalkyl groups include methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, propoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, ethoxycarbonylethyl, methoxycarbonylpropyl, and ethoxycarbonylpropyl groups.

Examples of carboxyalkoxy groups include carboxymethoxyl, carboxyethoxyl, and carboxypropoxyl groups. Examples of alkoxy carbonylalkoxy groups include methoxycarbonylmethoxyl, ethoxycarbonylmethoxyl, propoxycarbonylmethoxyl, methoxycarbonylethoxyl, and ethoxycarbonylethoxyl groups.

Examples of hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, and hydroxybutyl groups. Examples of C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylene groups include methylene, ethylene, trimethylene, and tetramethylene groups.

Examples of mono- or di-lower alkylaminocarbonyl groups include mono-lower alkylaminocarbonyl groups such as methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, butylaminocarbonyl, isobutylaminocarbonyl, pentylaminocarbonyl, isopentylaminocarbonyl, hexylaminocarbonyl, and isohexylaminocarbonyl groups. Examples of dialkylaminocarbonyl groups include dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, dipropylaminocarbonyl, diisopropylaminocarbonyl, dibutylaminocarbonyl, and dipentylaminocarbonyl groups, and other symmetrical dialkylaminocarbonyl groups di-substituted with lower alkyl groups, as well as asymmetrical dialkylaminocarbonyl groups di-substituted with different lower alkyl groups, such as ethylmethylaminocarbonyl, methylpropylaminocarbonyl, ethylpropylaminocarbonyl, butylmethylaminocarbonyl, butylethylaminocarbonyl, and butylpropylaminocarbonyl groups.

Examples of lower alkylsulfonyl groups include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl, hexylsulfonyl, and isohexylsulfonyl groups.

Examples of mono- or di-lower alkylaminothiocarbonyl groups include mono-lower alkylaminothiocarbonyl groups such as methylaminothiocarbonyl, ethylaminothiocarbonyl, propylaminothiocarbonyl, isopropylaminothiocarbonyl, butylaminothiocarbonyl, isobutylaminothiocarbonyl, pentylaminothiocarbonyl, isopentylaminothiocarbonyl, hexylaminothiocarbonyl, and isohexylaminothiocarbonyl groups. Examples of dialkylaminothiocarbonyl groups include dimethylaminothiocarbonyl, diethylaminothiocarbonyl, dipropylaminothiocarbonyl, diisopropylaminothiocarbonyl, dibutylaminothiocarbonyl, dipentylaminothiocarbonyl, and other symmetrical dialkylaminothiocarbonyl groups di-substituted with lower alkyl groups, as well as asymmetrical dialkylaminothiocarbonyl groups di-substituted with different lower alkyl groups, such as ethylmethylaminothiocarbonyl, methylpropylaminothiocarbonyl, ethylpropylaminothiocarbonyl, butylmethylaminothiocarbonyl, butylethylaminothiocarbonyl, and butylpropylaminothiocarbonyl groups.

Examples of lower alkanoyl groups include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, and hexanoyl groups. Acetyl, propionyl, and butyryl groups are preferred, while acetyl and propionyl groups are especially preferred. Lower alkanoyl groups may have substituents.

Examples of groups with which lower alkanoyl groups may be substituted include halogen atoms, carboxyl, carbamoyl, amino, cyano, nitro, lower alkanoyl, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, mono- or di-lower alkylamino, aryl, aralkyloxy, aryloxy, mercapto, lower alkylthio, lower alkythiocarbonyl, hydroxyl, carbamoyl, and mono- or di-lower alkylaminocarbonyl groups.

Examples of aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenyl, and anthryl groups. Aryl groups may have substituents.

Examples of heteroaryl groups include furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinolidinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, benzimidazolyl, imidazopyridyl, benzofuranyl, naphthylidinyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, oxazolopyridyl, isothiazolpyridyl, and benzothienyl groups. Furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, and pyridyl groups are preferred. Aryl groups may have substituents.

Examples of groups with which such aryl groups or heteroaryl groups can be substituted include halogen atoms, carboxyl, amino, cyano, nitro, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, mono- or di-lower alkylamino, lower alkanoyl, and optionally substituted lower alkyl groups.

Examples of saturated or unsaturated 5- to 6-member heterocyclic groups preferably include heterocyclic groups with 1 or 2 nitrogen atoms or oxygen atoms as the hetero atoms. Specific examples of such heterocycles include pyrrolidine, piperidine, imidazoline, piperazine, tetrahydrofuran, hexahydropyrimidine, pyrrole, imidazole, pyrazine, pyrrolidinone, piperidinone, and morpholine. Pyrrolidine and piperidine are particularly desirable. Examples of saturated or unsaturated cyclic hydrocarbon groups include cyclopentyl and cyclohexyl groups. Examples of aminoalkyl groups include aminomethyl, aminoethyl, and aminopropyl groups.

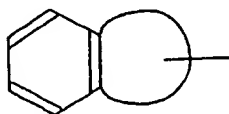
Heterocyclic groups and heterocyclic hydrocarbon groups may have substituents. Examples of groups with which heterocyclic groups and heterocyclic hydrocarbon groups may be substituted include lower alkyl, lower alkanoyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl,

dialkylcarbamoyl, formimidoyl, alkanoymidoyl, benzimidoyl, carboxyl, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl, alkylcarbonylalkyl, aminoalkyl, alkanoylamino, alkanoylaminoalkyl, imino, and alkoxycarbonylimino groups.

Examples of groups with which amino or aminoalkyl groups may be substituted include lower alkyl, pyrrolidinyl, pyrazyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, lower alkanoyl, formimidoyl, alkanoymidoyl, benzimidoyl, and alkoxycarbonyl groups.

Here, groups such as alkyl groups, alkoxyl groups, and alkanoyl groups, and the alkyl, alkoxyl, and alkanoyl moieties of the various substituents, should have a carbon number of 1 to 6.

Examples of groups represented by the following formula



are preferably selected from benzofuranyl, benzimidazolyl, indolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, naphthyl, and tetrahydronaphthyl.

Asymmetric carbon atoms are sometimes present in the aromatic amidine derivatives represented by General Formula (1) in the present invention, their salts, their solvates, or their salt solvates. In such cases, there may be optical isomers or stereoisomers based on such asymmetric carbon atoms. These optical isomers, stereoisomers, and their racemates are included in the present invention.

In the present invention, preferred examples of the aforementioned aromatic amidine derivatives, salts of such derivatives, solvates of such derivatives, or solvates of salts of such derivatives include derivatives represented by General Formula (1), their salts, their solvates, or their salt solvates. The following are preferred examples.

2-[4-[(*(3S)*)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(+)-2-[4-[(*(3S)*)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(2*S*)-2-[4-[(*(3S)*)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(2R)-2-[4-[[((3R)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,  
 2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,  
 (+)-2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,  
 2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,  
 2-[4-[[((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,  
 (+)-2-[4-[[((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,  
 3-[4-[[((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-4-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)butyric acid,  
 2-[4-[[((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,  
 2-[4-[[((3R)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,  
 2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,  
 N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]-N'-methylsulfamide,  
 ethyl N-[N-4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]carbamate,  
 4-[N-4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]benzoic acid,  
 N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]acetic acid,  
 ethyl N-[N-4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate,  
 N-[N-4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]-N-ethoxycarbonyl]glycine, and  
 N-[N-4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl] glycine.

Particularly preferred are:

(2S)-2-[4-(((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,  
 (+)-2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,  
 (+)-2-[4-(((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy)phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,  
 ethyl N-[N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate,  
 N-[N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycine, and  
 N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl acetic acid.

Even more preferred are:

(2S)-2-[4-(((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate,  
 (+)-2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid dihydrochloride,  
 (+)-2-[4-(((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy)phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid dihydrochloride,  
 ethyl N-[N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate dihydrochloride,  
 N-[N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycine dihydrochloride, and  
 N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl acetic acid dihydrochloride.

In the present invention, lipophilic substances are substances characterized by low hydrophilicity with water. Examples include higher alcohols, fatty acid, fatty acid salts, and esters of fatty acids and alcohol or polyhydric alcohols. They occur widely in the form of ingredients of fats and oils, lipids, and the like in the natural world. Natural fats and oils as well

as natural lipids containing such substances can be used as the lipophilic substance in the present invention.

Higher alcohols, fatty acids, fatty acid salts, and esters of fatty acids and alcohols or polyhydric alcohols serving as lipophilic substances in the present invention are described below.

Examples of lipophilic higher alcohols include  $C_6$  to  $C_{24}$  straight chain, branched, or cyclic alcohols, such as cetyl alcohol, stearyl alcohol, isostearyl alcohol, 2-octyldodecanol, and 2-hexyldecanol.

Examples of lipophilic fatty acids include  $C_6$  to  $C_{13}$  saturated or unsaturated medium chain fatty acids and  $C_{14}$  to  $C_{22}$  saturated or unsaturated long chain fatty acids. Examples of medium chain fatty acids include caproic acid, enantoic acid, caprylic acid, pelargonic acid, capric acid, undecylic acid, undecylenic acid, and lauric acid. Examples of long chain fatty acids include myristic acid, pentadecanoic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, margaric acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, nonadecanoic acid, arachidic acid, eicosanoic acid, arachidonic acid, and behenic acid.

Examples of fatty acid salts include alkali metal and alkaline earth metal salts of the above. Examples of alkali metal salts include sodium and potassium salts, while examples of alkaline earth metal salts include magnesium and calcium salts. Examples of fatty acid salts include sodium caproate, sodium caprylate, sodium myristate, and sodium palmitate.

Examples of esters of fatty acids and alcohols or polyhydric alcohols include esters of the aforementioned fatty acids and alcohols or polyhydric alcohols. Here, examples of alcohols include  $C_1$  to  $C_8$  straight chain, branched, or cyclic monohydric alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, and butanol.

Specific examples of esters of fatty acids and alcohols include butyl myristate, isopropyl palmitate, methyl stearate, and ethyl linolate.

Examples of polyhydric alcohols include any compound having two or more alcoholic hydroxyl groups per molecule, such as ethylene glycol, polyethylene glycol, propylene glycol, polypropylene glycol, glycerin, polyglycerin, and sorbitan. Glycerin and polyglycerin are preferred.

Examples of esters of fatty acids and polyhydric alcohols include fatty acid glycerin esters, fatty acid glycerin acetate esters, fatty acid glycerin lactate esters, fatty acid glycerin citrate esters, fatty acid glycerin succinate esters, fatty acid glycerin diacetyltartarate esters, fatty acid

polyglycerin esters, fatty acid ethylene glycol esters, fatty acid propylene glycol esters, fatty acid polyethylene glycol esters, and fatty acid polypropylene glycol esters.

Esters of fatty acids and polyhydric alcohols may be formed through the ester bonding of the fatty acid with one or more of the hydroxyl groups of the polyhydric alcohol. Ester bonding of a plurality of hydroxyl groups with esters may involve the same or different fatty acids. Medium chain fatty acids and long chain fatty acids are preferred fatty acids for forming polyhydric alcohol esters.

Among esters of fatty acids and polyhydric alcohols, preferred esters are of fatty acids and glycerin or polyglycerin. Esters of medium chain fatty acids or long chain fatty acids and glycerin or polyglycerin are especially desirable.

Specific examples include caproic acid glycerin esters, caprylic acid glycerin esters, capric acid glycerin esters, palmitic acid glycerin esters, stearic acid glycerin esters, and hydrogenated tallow fatty acid glycerides. Caprylic acid glycerin esters and capric acid glycerin esters are especially desirable.

Esters of fatty acids and polyhydric alcohols are preferred as the lipophilic substance in the present invention. Esters of fatty acids and glycerin or polyglycerin are even more preferable, while esters of fatty acids and glycerin are best. Among such esters, any esters of medium chain fatty acids and glycerin as well as esters of long chain fatty acids and glycerin are preferred, while triesters of medium chain fatty acids and glycerin, monoesters of long chain fatty acids and glycerin, and triesters of long chain fatty acids and glycerin are especially preferred.

Specific examples that are preferred include tricaprylic acid glycerin esters, tricapric acid glycerin esters, hydrogenated tallow fatty acid triglycerides, tripalmitic acid glycerin esters, and monostearic acid glycerin esters. Particularly desirable are mixtures of tricaprylic acid glycerin esters and tricapric acid glycerin esters, mixtures of tricaprylic acid glycerin esters, tricapric acid glycerin esters, and hydrogenated tallow fatty acid triglycerides, mixtures of tricaprylic acid glycerin esters, tricapric acid glycerin esters, and monostearic acid glycerin esters.

These lipophilic substances are usually prepared using animal or plant starting materials and thus do not consist of a single fatty acid. They are nevertheless suitable for the purposes of the invention. In the present invention, the lipophilic substances may be used individually or in combinations of two or more.

The amount in which the lipophilic substance is blended in the pharmaceutical composition of the present invention should be suitably adjusted according to the type of the basic drug or the like, but is preferably 0.1 to 25 times, by weight, and more preferably 0.5 to 15 times, by weight, relative to the basic drug.

In the present invention, cyclodextrins refer to a group comprising cyclodextrins and their derivatives. Specific examples include cyclodextrins such as  $\alpha$ -cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, and  $\gamma$ -cyclodextrin, as well as their derivatives.

Water-soluble cyclodextrins are preferred in the present invention. Examples include water-soluble  $\beta$ -cyclodextrin and water-soluble  $\gamma$ -cyclodextrin, as well as their water-soluble derivatives. More specific examples include  $\beta$ -cyclodextrin,  $\gamma$ -cyclodextrin, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin, methyl- $\beta$ -cyclodextrin, methyl- $\gamma$ -cyclodextrin, dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin, dimethyl- $\gamma$ -cyclodextrin, sulfobutyl- $\beta$ -cyclodextrin, and sulfobutyl- $\gamma$ -cyclodextrin. Particularly desirable in the present invention are  $\beta$ -cyclodextrin,  $\gamma$ -cyclodextrin, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, and sulfobutyl- $\beta$ -cyclodextrin.  $\beta$ -cyclodextrin is ideal.

The amount in which the cyclodextrin is blended in the pharmaceutical composition of the present invention should be suitably adjusted according to the type of basic drug or the like. The greater the amount of cyclodextrin, the better the improvement of absorption. The amount (proportion) to blend is preferably 0.1 to 10 moles, and more preferably 0.3 to 7 moles, per mole basic drug.

The combined use of a lipophilic substance and cyclodextrins in the present invention is preferred because of the even better improvement in the oral absorption of basic drugs.

Particularly desirable pharmaceutical compositions in the present invention include: compositions comprising (2S)-2-[4-[(3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate, a lipophilic substance, and a cyclodextrin; compositions comprising (+)-2-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid dihydrochloride, a lipophilic substance, and a cyclodextrin; compositions comprising dihydrochloride, a lipophilic substance, and a cyclodextrin; compositions comprising (+)-2-[4-[(2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl]methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid dihydrochloride, a lipophilic substance, and a cyclodextrin; compositions comprising ethyl N-[N-[4-[(1-acetimido-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate dihydrochloride, a lipophilic substance,

and a cyclodextrin; compositions comprising N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycine dihydrochloride, a lipophilic substance, and a cyclodextrin; and compositions comprising N-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]acetic acid dihydrochloride, a lipophilic substance, and a cyclodextrin.

Of these, pharmaceutical compositions comprising (2S)-2-[4-[(3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate, a lipophilic substance, and a cyclodextrin are especially desirable.

Preparations of the pharmaceutical composition in the present invention can take any form permitting oral administration, such as dispersions, tablets, capsules, liquids, suspensions, and emulsions.

Examples of forms which the pharmaceutical composition of the present invention can take when containing a water-soluble basic drug and a lipophilic substance include semi-solid preparations such as emulsions, suspensions, and gels. Semi-solid preparations such as emulsions, suspensions, and gels can also be used to fill capsules. Capsules are preferred since they are easier for patients to take.

Preparations can be produced in the usual manner, and can include suitable pharmaceutical additives such as excipients, disintegrants, binders, lubricants, fluidizers, dispersants, suspending agents, emulsifiers, preservatives, and stabilizers.

Examples are given below, but the present invention is not in any way limited by these examples.

## EXAMPLES

### Comparative Example 1

0.5 mg of (2S)-2-[4-[(3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate, a lipophilic substance, and a cyclodextrin (Compound A) were dissolved in 0.5 mL physiological saline. This was orally administered using an oral probe to rats (SD male rats, 8 weeks old, weighing 230 to 270 g; n = 7) without anesthesia. Blood was then drawn from the jugular vein under ether anesthesia at 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours following administration. Compound A in the resulting plasma was quantified by

HPLC. The area under curve (AUC) and C<sub>max</sub> were determined based on the changes in the concentration of Compound A in plasma.

As noted in Japanese Unexamined Patent Application (Kokai) 5-208946, Compound A has action in inhibiting blood clotting factor X, making it useful as an anticoagulant or antithrombogenic drug.

#### Example 1

$\gamma$ -cyclodextrin was blended in an amount 5 times greater, by molar ratio, that is, 7.26 mg, with 0.5 mg Compound A. The mixture was dissolved in 0.5 mL physiological saline and orally administered to rats in the same manner as in Comparative Example 1. The concentration of unchanged compound in plasma was quantified to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 2

6.72 mg hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin was blended instead of the 7.26 mg  $\gamma$ -cyclodextrin in Example 1, and the example was orally administered to rats in the same manner as in Comparative Example 1. The concentration of unchanged compound in plasma was quantified to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 3

14.52 mg  $\gamma$ -cyclodextrin was dissolved in 0.5 mL physiological saline, and the example was administered to rats in the same manner as in Comparative Example 1. After 20 minutes,  $\gamma$ -cyclodextrin was blended in an amount 5 times greater, that is, 7.26 mg, with 0.5 mg Compound A, and the mixture was dissolved in 0.5 mL physiological saline for oral administration to rats in the same manner as above. After 40 minutes, 14.52 mg  $\gamma$ -cyclodextrin was dissolved in 0.5 mL physiological saline for oral administration to rats, and the concentration of unchanged compound in plasma was quantified to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 4

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin was blended instead of the  $\gamma$ -cyclodextrin used in Example 3 for oral administration to rats, and the concentration of unchanged compound in plasma was quantified to determine the AUC and Cmax.

#### Example 5

Instead of the  $\gamma$ -cyclodextrin used in Example 3,  $\beta$ -cyclodextrin was dispersed to homogeneity in physiological saline in the form of a suspension for oral administration to rats, and the concentration of unchanged compound in plasma was quantified to determine the AUC and Cmax.

Table 1 gives the AUC and Cmax determined in Comparative Example 1 and Examples 1 through 5.

Table 1

(mean  $\pm$  SD)

	AUC (hr· $\mu$ g/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)
Comparative Example 1	0.24 $\pm$ 0.24	0.12 $\pm$ 0.10
Example 1	0.46 $\pm$ 0.20	0.21 $\pm$ 0.08
Example 2	0.52 $\pm$ 0.38	0.27 $\pm$ 0.20
Example 3	0.81 $\pm$ 0.32	0.27 $\pm$ 0.08
Example 4	0.75 $\pm$ 0.22	0.31 $\pm$ 0.13
Example 5	0.91 $\pm$ 0.45	0.33 $\pm$ 0.14

The results in Table 1 show that the pharmaceutical composition for oral administration in the present invention comprising a basic drug and a cyclodextrin provided better oral absorption than when the basic drug was orally administered on its own.

#### Example 6

0.5 mg Compound A was suspended in 0.5 mL a medium chain fatty acid triglyceride (mixture of tricaprylic acid glycerin ester and tricapric acid glycerin ester; tradename: Migliol 812 medium oil, by Mitsuba Boeki). The compound was orally administered to rats in the same manner as in Comparative Example 1 except that a group of 5 SD male rats (8 weeks of age, weighing 230 to 270 g) was used. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 7

6.38 mg of  $\beta$ -cyclodextrin, an amount 5 times greater in terms of molar ratio relative to Compound A, was blended with 0.5 mg Compound A. The mixture was suspended in 0.5 mL medium chain fatty acid triglyceride (tradename: Migliol 812 medium oil, a mixture of tricaprylic acid glycerin ester and tricapric acid glycerin ester, by Mitsuba Boeki) for oral administration to rats in the same manner as in Example 6. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 8

7.29 mg  $\gamma$ -cyclodextrin was blended instead of the  $\beta$ -cyclodextrin used in Example 7 for oral administration to rats in the same manner as in Example 6. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 9

Olive oil was used instead of the medium chain fatty acid triglyceride used in Example 7 for oral administration to rats in the same manner as in Example 6. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

### Example 10

A mixture of a medium chain fatty acid triglyceride and tripalmitic acid glycerin ester (9:1 weight ratio of medium chain fatty acid triglyceride:tripalmitic acid glycerin ester) was used instead of the medium chain fatty acid triglyceride used in Example 7 for oral administration to rats in the same manner as in Example 6. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and Cmax.

Table 2 gives the AUC and Cmax determined in Examples 6 through 10.

Table 2

(mean  $\pm$  SD)

	AUC (hr· $\mu$ g/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)
Example 6	1.03 $\pm$ 0.53	0.22 $\pm$ 0.13
Example 7	1.66 $\pm$ 0.50	0.39 $\pm$ 0.16
Example 8	1.66 $\pm$ 0.90	0.41 $\pm$ 0.25
Example 9	1.06 $\pm$ 0.36	0.25 $\pm$ 0.12
Example 10	0.99 $\pm$ 0.32	0.24 $\pm$ 0.08

### Comparative Example 2

Compound A was dissolved in physiological saline for oral administration to monkeys (males, wild cynomolgus monkeys, weighing 2.4 to 3.3 kg; n = 4) in doses of 2 mg/mL/kg using a stomach tube without anesthesia. Blood was drawn from the femoral artery 0.5, 1, 2, 3, 4, and 8 hours following administration. The concentration of Compound A in plasma was quantified by radioimmunoassay. The AUC and Cmax were determined on the basis of changes in the concentration of Compound A in plasma.

### Example 11

62.8 mg of  $\beta$ -cyclodextrin, an amount 4.1 times greater, by molar ratio, was mixed with 6 mg Compound A, and the mixture was suspended in 70.3 mg medium chain fatty acid triglyceride (tradename: Migliol 812 medium oil, by Mitsuba Boeki). This was used to fill gelatin capsules

(No. 5): One capsule was orally administered per monkey. Blood was drawn in the same manner as in Comparative Example 2, and the concentration of compound A in plasma was quantified to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 12

30.6 mg of  $\beta$ -cyclodextrin, an amount 2.0 times greater, by molar ratio, was mixed with 6 mg Compound A, and the mixture was suspended in 89.4 mg medium chain fatty acid triglyceride (tradename: Migliol 812 medium oil, by Mitsuba Boeki). This was used to fill seamless capsules (2 mm in diameter). The microcapsules were orally administered in a dosage of 6 mg Compound A/head. Blood was drawn in the same manner as in Comparative Example 2, and the concentration of compound A in plasma was quantified to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 13

70.3 mg of a mixture of a medium chain fatty acid triglyceride and hydrogenated tallow triglyceride (tradename: Trifat T52, by Nikko Chemical) (9:1 weight ratio of medium chain fatty acid triglyceride:hydrogenated tallow fatty acid triglyceride) was used instead of the medium chain fatty acid triglyceride used in Example 11 for oral administration to monkeys in the same manner as in Example 11. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

#### Example 14

70.3 mg of a mixture of a medium chain fatty acid triglyceride and monostearic acid glycerin ester (tradename: Cutina GMS-RP, by Henkel) (19:1 weight ratio of medium chain fatty acid triglyceride:monostearic acid glycerin ester) was used instead of the medium chain fatty acid triglyceride used in Example 11 for oral administration to monkeys in the same manner as in Example 11. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and C<sub>max</sub>.

### Example 15

70.3 mg of a mixture of medium chain fatty acid triglyceride and monostearic acid glycerin ester in which the ratio was 39:1 instead of the ratio of 19:1 used in Example 14 was used for oral administration to monkeys in the same manner as in Example 11. Blood was drawn to quantify Compound A in plasma so as to determine the AUC and Cmax.

Table 3 gives the AUC and Cmax determined in Comparative Example 2 and Examples 11 through 15.

Table 3

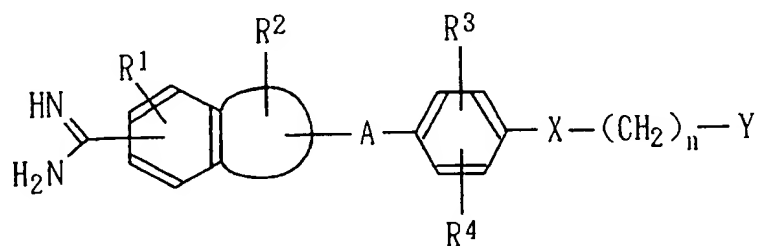
(mean  $\pm$  SD)

	AUC (hr· $\mu$ g/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)
Comparative Example 2	0.28 $\pm$ 0.12	0.08 $\pm$ 0.04
Example 11	0.54 $\pm$ 0.27	0.19 $\pm$ 0.09
Example 12	0.39 $\pm$ 0.99	0.13 $\pm$ 0.04
Example 13	0.62 $\pm$ 0.18	0.23 $\pm$ 0.07
Example 14	0.58 $\pm$ 0.15	0.31 $\pm$ 0.13
Example 15	0.99 $\pm$ 0.68	0.48 $\pm$ 0.32

The results in Tables 1, 2, and 3 show that the pharmaceutical compositions of the present invention, which comprise a basic drug and a lipophilic substance and/or cyclodextrin, were characterized by better oral absorption than when basic drugs were orally administered on their own (Comparative Examples 1 and 2).

## CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for oral administration, comprising a) a basic drug, and b) a lipophilic substance and/or a cyclodextrin.
2. A composition according to Claim 1, wherein the a) basic drug is an aromatic amidine derivative, a salt of such a derivative, a solvate of such a derivative, or a solvate of a salt of such a derivative.
3. A composition according to Claim 1 or 2, wherein the a) basic drug is a derivative of an aromatic amidine of the following Formula 1, a salt of such a derivative, a solvate of such a derivative, or a solvate of a salt of such a derivative.



Formula (1)

(where R<sup>1</sup> is a hydrogen atom or lower alkoxyl group;

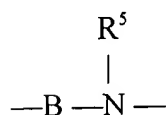
R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, carboxyalkyl group, or alkoxycarbonylalkyl group;

R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, carboxyalkyl group, alkoxycarbonylalkyl group, carboxyalkoxyl group, or alkoxycarbonylalkoxyl group;

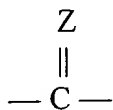
R<sup>4</sup> is a hydrogen atom, halogen atom, amino group, cyano group, nitro group, hydroxyl group, lower alkyl group, or lower alkoxyl group;

n is a number from 0 to 4; and

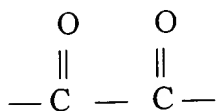
A is a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylene group optionally substituted with 1 or 2 hydroxyalkyl groups, carboxyl groups, alkoxycarbonyl groups, carboxyalkyl groups, or alkoxycarbonylalkyl groups, or is a group represented by the Formula



{where B is a lower alkylene group or carbonyl group;  $R^5$  is a hydrogen atom or a group represented by the formula  $-D-W-R^6$  (where D is a group represented by the formula



(where Z is an oxygen atom or sulfur atom), a group represented by the formula



or a sulfonyl group,

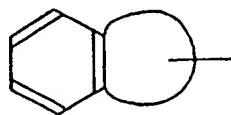
W is a single bond or a group represented by  $-NR^7-$  (where  $R^7$  is a hydrogen atom, carbamoyl group, lower alkoxy carbonyl group, mono- or di-lower alkylaminocarbonyl group, lower alkylsulfonyl group, mono- or di-lower alkylaminothiocarbonyl group, optionally substituted lower alkyl group, or optionally substituted lower alkanoyl group),

$R^6$  is a hydroxyl group, lower alkoxy group, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group, or optionally substituted heteroaryl group));

X is a single bond, oxygen atom, sulfur atom, or carbonyl group;

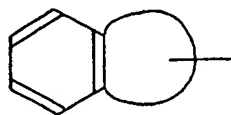
Y is an optionally substituted saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclic group or cyclic hydrocarbon group, optionally substituted amino group or optionally substituted aminoalkyl group; and

the group represented by



is selected from indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, and indanyl.

4. A pharmaceutical composition according to Claim 3, wherein the group represented by General Formula (1)



is a group selected from benzofuranyl, benzimidazolyl, indolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, naphthyl, and tetrahydronaphthyl.

5. A composition according to Claim 3 or 4, wherein the saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclic group in General Formula (1) includes 1 to 2 nitrogen or oxygen atoms as the hetero atoms.

6. A composition according to Claim 4 or 5, wherein the saturated or unsaturated 5- or 6-member heterocyclic group in General Formula (1) is a pyrrolidinyl or piperidyl group.

7. A composition according to any of Claims 3 through 6, wherein the aromatic amidine derivative, a salt of such a derivative, a solvate of such a derivative, or a solvate of a salt of such a derivative is selected from the following group.

2-[4-((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(+)-2-[4-((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(2S)-2-[4-((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(2R)-2-[4-((3R)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

2-[4-((1-acetimido-4-piperidyl)oxy)phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

(+)-2-[4-((1-acetimido-4-piperidyl)oxy)phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid,

2-[4-((1-acetimido-4-piperidyl)oxy)phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,

2-[4-((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,

(+)-2-[4-((2S)-1-acetimido-2-pyrrolidinyl)methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid,

3-[4-((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-4-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)butyric acid,

2-[4-((3S)-1-acetimido-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,

2-[4-[(3R)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,

2-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(6-amidino-1-ethyl-2-indolyl)propionic acid,

N-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-(7-amidino-2-naphthyl)methyl]-N'-methylsulfamide,

ethyl N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]carbamate,

4-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]benzoic acid,

N-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]acetic acid,

ethyl N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate,

N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]-N-ethoxycarbonylglycine, and

N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl] glycine.

8. A composition according to any of Claims 3 through 7, wherein the aromatic amidine derivative, a salt of such a derivative, a solvate of such a derivative, or a solvate of a salt of such a derivative is selected from the following group.

(2S)-2-[4-[(3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate,

(+)-2-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid dihydrochloride,

(+)-2-[4-[(2S)-1-acetimidoyl-2-pyrrolidinyl]methoxy]phenyl]-3-(5-amidinobenzo[b]thien-2-yl)propionic acid dihydrochloride,

ethyl N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycinate dihydrochloride,

N-[N-4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoyl]glycine dihydrochloride, and

N-[4-[(1-acetimidoyl-4-piperidyl)oxy]phenyl]-N-[(7-amidino-2-naphthyl)methyl]sulfamoylactic acid dihydrochloride.

9. A composition according to any of Claims 1 through 8, wherein the lipophilic substance is one or more selected from the group consisting of higher alcohols, fatty acids, fatty acid salts, and esters of fatty acids and alcohols or polyhydric alcohols.

10. A composition according to any of Claims 1 through 9, wherein the lipophilic substance is an ester of a fatty acid and glycerin.

11. A composition according to any of Claims 1 through 10, wherein the lipophilic substance is an ester of a medium chain fatty acid and glycerin.

12. A composition according to any of Claims 1 through 10, wherein the lipophilic substance is a mixture of an ester of a medium chain fatty acid and glycerin, and an ester of a long chain fatty acid and glycerin.

13. A composition according to any of Claims 1 through 10, wherein the lipophilic substance is a mixture of an ester of caprylic acid and glycerin, and an ester of capric acid and glycerin.

14. A composition according to any of Claims 1 through 11, wherein the lipophilic substance is a triester of a medium chain fatty acid and glycerin.

15. A composition according to any of Claims 1 through 10 and 12, wherein the lipophilic substance is a mixture of an ester of tricaprylic acid and glycerin, an ester of tricapric acid and glycerin, and an ester of monostearic acid and glycerin.

16. A composition according to any of Claims 1 through 10 and 12, wherein the lipophilic substance is a mixture of an ester of tricaprylic acid and glycerin, an ester of tricapric acid and glycerin, and a hydrogenated tallow fatty acid triglyceride.

17. A composition according to any of Claims 1 through 16, wherein the cyclodextrin is a water-soluble cyclodextrin.

18. A composition according to any of Claims 1 through 17, wherein the cyclodextrin is one or a mixture of two or more selected from the group consisting of  $\beta$ -cyclodextrin,  $\gamma$ -cyclodextrin, water-soluble  $\beta$ -cyclodextrin derivatives, and water-soluble  $\gamma$ -cyclodextrin derivatives.

19. A composition according to any of Claims 1 through 18, wherein the cyclodextrin is  $\beta$ -cyclodextrin.

20. An emulsion preparation comprising a composition according to any of Claims 1 through 19.

21. A suspension comprising a composition according to any of Claims 1 through 19.
22. A capsule agent comprising a composition according to any of Claims 1 through 19.
23. A capsule agent comprising a composition according to Claim 21.
24. A pharmaceutical composition for oral administration comprising (2S)-2-[4-(((3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl)oxy)phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propionic acid hydrochloride pentahydrate, an ester of tricaprylic acid and glycerin, an ester of tricapric acid and glycerin, an ester of monostearic acid and glycerin, and  $\beta$ -cyclodextrin.
25. A capsule agent comprising a composition according to Claim 24.

09/836035

#2

世界知的所有権機関  
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 47/40</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/26803</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年6月25日(25.06.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/04650  <b>(22) 国際出願日</b> 1997年12月17日(17.12.97)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/339638 1996年12月19日(19.12.96) JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてののみ) 高橋雅行(TAKAHASHI, Masayuki)[JP/JP] 森田裕実(MORITA, Hiromi)[JP/JP] 菊池 寛(KIKUCHI, Hiroshi)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 経口投与用医薬組成物  <b>(57) Abstract</b> A pharmaceutical composition for oral administration, comprising a basic medicine and a lipophilic material and/or a cyclodextrin compound. This composition can improve peroral absorption of a basic medicine which is less likely to be absorbed by oral administration.		

(57) 要約

本発明は、塩基性薬物、ならびに親油性物質および／またはシクロデキストリン類を含有する経口投与用医薬組成物に関する。

この組成物は、経口投与では吸収されにくい塩基性薬物の経口吸収性を改善する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FR	フランス	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SD	スーダン
AT	オーストリア	GG	グアテマラ	MC	モナコ	DG	ジブチ
AZ	アゼルバイジャン	GM	ギニア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バハマ	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GU	グアム	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HE	ヘンリ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	US	米国
BY	ベラルーシ	IN	インド	MW	マラウイ	SZ	スワジランド
CA	カナダ	IT	イタリア	MX	メキシコ	AG	アンティグア・バーブーダ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VG	ヴァージン諸島
CG	コンゴ	IS	アイスランド	NL	オランダ	VC	セント・ビンセント・グレナダ
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	VE	ベネズエラ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	VI	ヴァージン諸島
CM	カメルーン	KR	韓国	PL	ポーランド	WU	ウーロン
CN	中国	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CC	クック諸島	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CD	コンゴ民主共和国	LA	ラオス	RU	ロシア		
DE	ドイツ	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SK	スロバキア		
EE	エストニア	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア		

## 明 細 書

## 経口投与用医薬組成物

## 技術分野

本発明は、経口投与により吸収されにくい塩基性薬物の経口吸収性を改善した医薬組成物に関する。

## 背景技術

塩基性薬物の中には、消化管での吸収性が低いために、経口投与では期待し得る薬理効果が得られない例がある。

これらの経口吸収性が低い塩基性薬物は、静脈内あるいは筋肉内注射が従来より行われているが、注射による投与の場合、疼痛、筋肉障害に加えて、使用するのに煩雑であるといった種々の問題点を有している。

これらの問題を解決するため、種々の添加剤（吸収促進剤）による吸収促進効果を利用した方法が提案されている。しかし、吸収促進剤を用いると、粘膜の障害を引き起こす可能性がある。さらに生体のバリアーの一つである消化管膜の透過性を向上させることは、生体に不要な各種成分を吸収させたり、また吸収促進剤自体が吸収されて毒性を示す場合があり、安全性上の問題も発生する。

一方、シクロデキストリンは6～12個のグルコース分子が環状に連なった非還元性のマルトオリゴ糖であり、分子空洞内に各種化合物を取り込み、包接物を形成することが知られている。シクロデキストリンが化合物の経口吸収性を向上させることは報告されているが、これは化合物がシクロデキストリンに包接される場合である。一般に、塩基性化合物はアミノ基等の極性基をその化学構造中に持つため、シクロデキストリンの分子空洞内に取り込まれない。

このように、経口吸収性の低い塩基性薬物を効率的に吸収させるとともに安全

性の高い方法は従来技術では得られていないのが現状である。

本発明は上記従来技術の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、消化管での吸収性が低いために、経口投与では期待し得る薬理効果を得られない塩基性薬物の経口吸収性を、安全性の高い方法で改善することである。

## 発明の開示

本発明者らは、経口投与では期待し得る薬理効果を得られない塩基性薬物の経口吸収性改善のための解決策を鋭意検討した。その結果、食品および医薬品として広く用いられ、安全性の高いことが確認されている、脂肪酸とグリセリンとのエステル等の親油性物質および／またはシクロデキストリン類を添加することにより、塩基性薬物の経口吸収性が向上することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(a) 塩基性薬物、ならびに (b) 親油性物質および／またはシクロデキストリン類を含有する経口投与用医薬組成物を提供するものである。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明において、塩基性薬物とは、アミノ基、アミジノ基等の塩基性基をその化学構造中に1つまたは2つ以上有する薬物、その塩またはそれらの溶媒和物を意味する。なお、化学構造中の塩基性基の存在位置は特に限定されるべきものではない。たとえば、塩基性基が化学構造の中心もしくはその近辺に存在していてもよいし、一方の端もしくはその近辺のみに存在していてもよいし、また両端もしくはその近辺に存在していてもよい。

かかる塩基性薬物としては、上記塩基性基を有する限り、特に限定されるべきものではなく、天然に由来する生薬等のうち塩基性の抽出物（エキス、チンキなど）、抽出物等から単離した塩基性化合物や化学合成した塩基性化合物等を含む。薬物は単一成分でもよいし、2種以上の混合物でもよい。

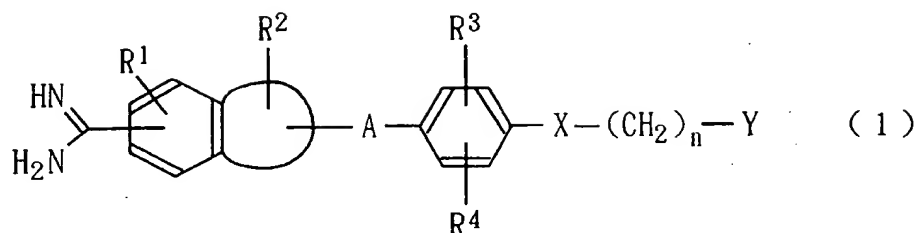
化合物の構造中に不斉炭素が存在し、それに基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するときには、これらの光学異性体、立体異性体およびこれら異性体の混合物のいずれも本発明に含まれる。

塩基性薬物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されるべきものではないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、りん酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

また、塩基性薬物またはその塩の溶媒和物としては、医薬的に許容し得る溶媒和物であればよいが、水和物が好ましい。

本発明において、塩基性薬物は特に限定されるべきものではない。例えば、消化管での吸収性が低いにもかかわらず、経口投与で十分な薬理効果が得られる塩基性薬物では、経口吸収性を高くすることで該薬物の投与量が減り、副作用を低減させることが可能である。また、消化管での吸収性が低いため、経口投与では十分な薬理効果が得られない塩基性薬物は、経口吸収性を高くすることで、期待し得る薬理効果を得ることができる。一般に、消化管での吸収性が低い薬物は、親水性が高いものが多い。

本発明に用いられる塩基性薬物としては、芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物および該誘導体の塩の溶媒和物が挙げられる。ここで、芳香族アミジン誘導体とは、上述の塩基性化合物に含まれるものであり、化学構造中に芳香族アミジン構造を有する化合物を意味する。具体的には、特開平5-208946号公報および国際公開WO96/16940号公報に記載されているような一般式(1)で表わされる誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物、該誘導体の塩の溶媒和物、



〔式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

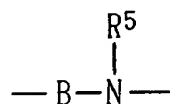
$R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

$R^3$  は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

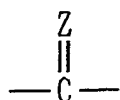
$R^4$  は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

$n$  は 0 ～ 4 の数を示し、

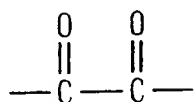
$A$  は 1 ～ 2 個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキレン基または式



で表わされる基〔式中、 $B$  は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 $R^5$  は水素原子または式  $-D-W-R^6$  で表わされる基（式中、 $D$  は式



で表わされる基（式中、Zは酸素原子または硫黄原子を示す。）  
式



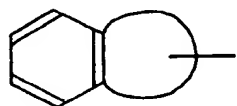
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または $-\text{NR}^7-$ で表わされる基（式中、 $\text{R}^7$ は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

$\text{R}^6$ は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）}を示し、

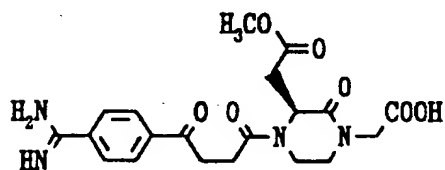
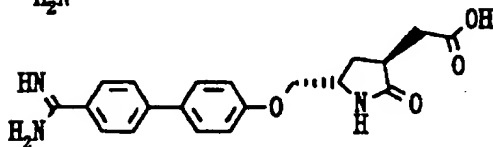
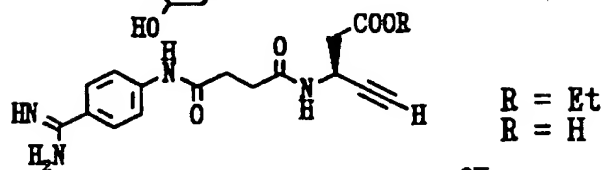
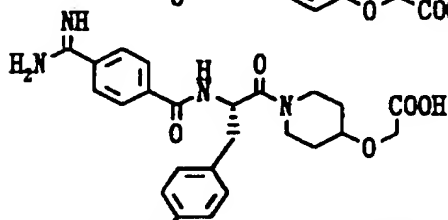
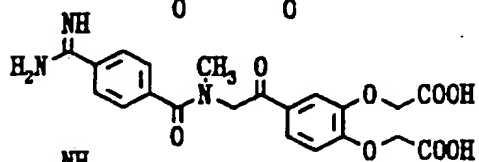
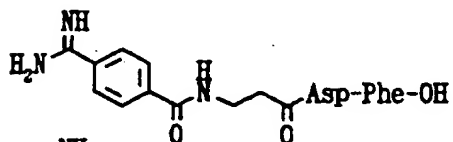
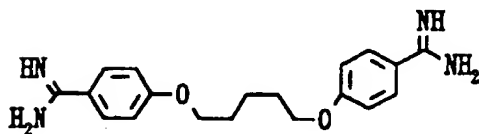
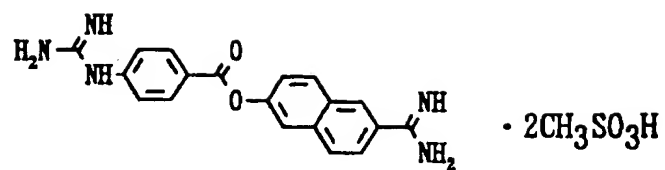
Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

および次に示す化合物で挙げることができる。



これらの化合物はすでに公知のものであり、公知の製造方法により製造することができる。

中でも、一般式(1)で表わされる誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が薬物としては好ましい。

上記一般式(1)において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

低級アルキル基は置換基を有していてもよく、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

低級アルコキシル基としては、炭素数1～6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、第二級ブトキシル基および第三級ブトキシル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エ

トキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

カルボキシアルコキシル基としては、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基、カルボキシプロポキシル基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシル基としては、メトキシカルボニルメトキシル基、エトキシカルボニルメトキシル基、プロポキシカルボニルメトキシル基、メトキシカルボニルエトキシル基、エトキシカルボニルエトキシル基等が挙げられる。

ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

モノーもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、

イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジペンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。

なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級ア

ルキルアミノ基、アリール基、アラキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

なお、これらのアリール基またはヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基が挙げられる。

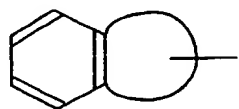
また、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げられ、このうちピロリジンおよびピペリジンが特に好ましい。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、ア

ミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

複素環式基または環状炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの複素環式基または環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。

また、アミノ基またはアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

なお、ここで示したアルキル基、アルコキシル基、アルカノイル基等の基、および各置換基中のアルキル部分、アルコキシル部分、アルカノイル部分等の炭素数は1～6が好ましい。



で示される基としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基が特に好ましい。

本発明にかかる一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物には、不斉炭素原子が存

在することがあり、その場合、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明においては、上述した芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物の中でも、一般式(1)で表わされる誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が薬物として好ましく、中でも以下のものが好ましい。

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、

2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メロキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、

3 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ]  
 フェニル] - 4 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) 酪酸、  
 2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ]  
 フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、  
 2 - [4 - [(3R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ]  
 フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、  
 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]  
 - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、  
 N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] -  
 N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - N' - メチルスルファミド、  
 エチル N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ]  
 フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル]  
 カルバメート、  
 4 - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]  
 - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイッ  
 クアシッド、  
 N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] -  
 N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックア  
 シッド、  
 エチル N - [N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ]  
 フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル]  
 グリシネート、  
 N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]  
 - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] - N - エト  
 キシカルボニルグリシン、および N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4  
 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メ

チル] スルファモイル] グリシン。

特に好ましいものは、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸、

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、

N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン、

およびN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッドである。

さらには、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 2塩酸塩、

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 2塩酸塩、

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]

フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル]  
グリシネート 2 塩酸塩、

N- [N- 4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン  
2 塩酸塩、

およびN- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェ  
ニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアティ  
ックアシッド 2 塩酸塩も好ましい。

本発明における親油性物質とは、水との親和性が小さい物質のことであり、例  
えば、高級アルコール、脂肪酸、脂肪酸塩、脂肪酸とアルコールまたは多価アル  
コールとのエステル等を挙げることができる。これらは、天然の動植物界に油脂、  
脂質等の一成分としても広く存在しており、これらを含む天然油脂、天然脂  
質も本発明における親油性物質として挙げることができる。

以下に、本発明における親油性物質として的高级アルコール、脂肪酸、脂肪酸  
塩、脂肪酸とアルコールまたは多価アルコールとのエステルについて説明する。

親油性の高級アルコールとしては、炭素数6～24の直鎖状、分枝状または環  
状のアルコールを挙げることができ、例えば、セチルアルコール、ステアリルア  
ルコール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノールおよび2-ヘ  
キシルデカノール等を挙げることができる。

親油性の脂肪酸としては、炭素数6～13の飽和または不飽和の中鎖脂肪酸お  
よび炭素数14～22の飽和または不飽和の長鎖脂肪酸を挙げることができ、例  
えば、中鎖脂肪酸として、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、  
カプリン酸、ウンデシル酸、ウンデシレン酸およびラウリン酸等を挙げることが  
できる。また、長鎖脂肪酸として、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン  
酸、パルミトレイン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、  
リノレン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、エイコセン酸、アラキドン酸およびベ

ヘン酸等を挙げることができる。

また、脂肪酸塩としては、上記脂肪酸のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等が挙げられる。ここでアルカリ金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられ、アルカリ土類金属塩としてはマグネシウム塩、カルシウム塩等が挙げられる。脂肪酸塩の例としては、カプロン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等が挙げられる。

また、脂肪酸とアルコールまたは多価アルコールのエステルとしては、例えば上記脂肪酸とアルコールまたは多価アルコールのエステルが挙げられる。ここでアルコールとしては、炭素数1～8の直鎖状、分枝状または環状の1価のアルコールが挙げられ、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられる。

これらの脂肪酸とアルコールとのエステルの具体例としては、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸メチル、リノール酸エチル等が挙げられる。

また、多価アルコールとしては、分子内に2個以上のアルコール性水酸基を有する化合物であれば特に制限されないが、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ポリグリセリン、ソルビタン等が挙げられるが、このうちグリセリンまたはポリグリセリンがより好ましい。

脂肪酸と多価アルコールとのエステルの例としては、例えば、脂肪酸グリセリンエステル、脂肪酸グリセリン酢酸エステル、脂肪酸グリセリン乳酸エステル、脂肪酸グリセリンクエン酸エステル、脂肪酸グリセリンコハク酸エステル、脂肪酸グリセリンジアセチル酒石酸エステル、脂肪酸ポリグリセリンエステル、脂肪酸エチレングリコールエステル、脂肪酸プロピレングリコールエステル、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、脂肪酸ポリプロピレングリコールエステル等を挙げることができる。

脂肪酸と多価アルコールとのエステルは、多価アルコールが有する水酸基 1 つ以上と脂肪酸がエステル結合して形成されるものであり、複数個の水酸基が脂肪酸とエステル結合する場合の脂肪酸は同一のものでよいし、異なったものでよい。該多価アルコールエステルを形成する脂肪酸としては、中鎖脂肪酸および長鎖脂肪酸が好ましい。

これらの脂肪酸と多価アルコールとのエステルのうち、脂肪酸とグリセリンまたはポリグリセリンとのエステルがより好ましく、前記中鎖脂肪酸または長鎖脂肪酸とグリセリンまたはポリグリセリンとのエステルが特に好ましい。

具体的には、カプロン酸グリセリンエステル、カプリル酸グリセリンエステル、カプリン酸グリセリンエステル、パルミチン酸グリセリンエステル、ステアリン酸グリセリンエステルおよび水素添加牛脂脂肪酸グリセリド等を挙げることができ、カプリル酸グリセリンエステルおよびカプリン酸グリセリンエステルが特に好ましい。

本発明における親油性物質としては、脂肪酸と多価アルコールとのエステルが好ましく、さらに脂肪酸とグリセリンまたはポリグリセリンとのエステルがより好ましく、中でも、脂肪酸とグリセリンとのエステルがより好ましい。そのうち、中鎖脂肪酸とグリセリンとのエステル、および長鎖脂肪酸とグリセリンとのエステルが好ましく、特に中鎖脂肪酸とグリセリンとのトリエステル、長鎖脂肪酸とグリセリンとのモノエステル、および長鎖脂肪酸とグリセリンとのトリエステルが好ましい。

具体的には、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカプリン酸グリセリンエステル、水素添加牛脂脂肪酸トリグリセリド、トリパルミチン酸グリセリンエステル、モノステアリン酸グリセリンエステルが好ましく、トリカプリル酸グリセリンエステルおよびトリカプリン酸グリセリンエステルの混合物、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカプリン酸グリセリンエステルおよび水素添加牛脂脂肪酸トリグリセリドの混合物、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカ

プリン酸グリセリンエステルおよびモノステアリン酸グリセリンエステルの混合物が特に好ましい。

これらの親油性物質は、通常動物や植物由来の原料を用いて製造されるため、その脂肪酸組成は単一ではないが、これらのものも本発明の目的に好適に用いられる。また本発明において親油性物質は単独でも、二種以上を混合して用いてもよい。

本発明の医薬組成物における親油性物質の配合量（配合比率）は、塩基性薬物の種類等により適宜調節すればよいが、塩基性薬物に対して、重量比で 0.1 ～ 2.5 倍量が好ましく、0.5 ～ 1.5 倍量がさらに好ましい。

本発明におけるシクロデキストリン類とは、シクロデキストリンおよびシクロデキストリンの誘導体からなる一群を意味する。具体的には、シクロデキストリン類として、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンおよび $\gamma$ -シクロデキストリンならびにそれらのシクロデキストリンの誘導体を挙げることができる。

本発明のシクロデキストリン類としては、水溶性のシクロデキストリン類が好ましく、この例として、水溶性である $\beta$ -シクロデキストリンおよび水溶性である $\gamma$ -シクロデキストリンならびにそれらシクロデキストリンの水溶性の誘導体を挙げることができ、具体的には、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン、メチル- $\beta$ -シクロデキストリン、メチル- $\gamma$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\gamma$ -シクロデキストリン、スルホブチル- $\beta$ -シクロデキストリンおよびスルホブチル- $\gamma$ -シクロデキストリン等を挙げることができ、本発明においては、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、スルホブチル- $\beta$ -シクロデキストリンが好ましく、 $\beta$ -シクロデキストリンが特に好ましい。

本発明の医薬組成物におけるシクロデキストリン類の配合量は、塩基性薬物の種類等により適宜調節すればよいが、シクロデキストリン類の配合量が多いほど、高い吸収改善効果が期待できる。配合量（配合割合）としては、塩基性薬物 1 モルに対して、0.1～10 モルが好ましく、0.3～7 モルがさらに好ましい。

また、本発明において親油性物質とシクロデキストリン類とを併用すると、さらに塩基性薬物の経口吸収性が向上するので、特に好ましい。

本発明において、特に好ましい医薬組成物は、(2S)-2-[4-[[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、(+)-2-[4-[[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 2塩酸塩、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、(+)-2-[4-[[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 2塩酸塩、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、エチル N-[N-[4-[[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 2塩酸塩、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、N-[N-4-[[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン 2塩酸塩、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、ならびにN-[4-[[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]アセティックアシッド 2塩酸塩、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物である。

中でも、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物が特に好ましい。

本発明医薬組成物のとり得る製剤の形態としては、散剤、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤および乳剤等の経口的に投与し得る形態であれば、どのような製剤でも可能である。

本発明の医薬組成物のうち、水溶性の塩基性薬物と親油性物質を含有する場合のとり得る製剤の形態としては、エマルジョン製剤、懸濁剤およびゲル剤等の半固形製剤を挙げることができる。また、これらのエマルジョン製剤、懸濁剤およびゲル剤等の半固形製剤をマイクロカプセル、ソフトカプセルおよびハードカプセル等のカプセルに充填したカプセル剤の形態にしてもよい。患者の服用のし易さ等を考慮すると、カプセル剤が好ましい。

なお、製剤化にあたっては、通常知られた方法によって製造することができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、分散剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤等の医薬品添加物を適宜加えることができる。

以下に実施例を示すが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

## 実施例

### [比較例1]

(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物(以下、化合物Aと略する。) 0.5mgを、0.5mlの生理食塩水に溶解し、ラット(SD系雄性ラット、8週令、体重230~270g、n=7)に無麻酔下、経口用ゾンデを用いて経口投与した。投与後、0.5、1、

2、4 および 8 時間にエーテル麻酔して頸静脈より血液を採取し、得られた血漿中の化合物 A を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。得られた化合物 A の血漿中濃度推移から、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) および最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) を求めた。

なお、化合物 A は、特開平 5-208946 号公報に記載されているように、血液凝固第 X 因子を阻害し、血液凝固抑制剤または血栓の予防・治療剤として有用なものである。

#### [実施例 1]

化合物 A 0.5 mg に、モル比で 5 倍量すなわち 7.26 mg の  $\gamma$ -シクロデキストリンを配合し、0.5 ml の生理食塩水に溶解して、比較例 1 と同様の方法にてラットに経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、AUC および  $C_{max}$  を求めた。

#### [実施例 2]

実施例 1 における、 $\gamma$ -シクロデキストリン 7.26 mg の代わりにヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを 6.72 mg 配合し、比較例 1 と同様の方法にてラットに経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、AUC および  $C_{max}$  を求めた。

#### [実施例 3]

14.52 mg の  $\gamma$ -シクロデキストリンを 0.5 ml の生理食塩水に溶解して、比較例 1 と同様の方法にてラットに投与し、その 20 分後に化合物 A 0.5 mg に、モル比で 5 倍量すなわち 7.26 mg の  $\gamma$ -シクロデキストリンを配合し、0.5 ml の生理食塩水に溶解したものを同じラットに経口投与した。さらにその 40 分後、14.52 mg の  $\gamma$ -シクロデキストリンを 0.5 ml の生理食塩水に溶解して同様にラットに経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、AUC および  $C_{max}$  を求めた。

#### [実施例 4]

実施例 3 における  $\gamma$ -シクロデキストリンの代わりにヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを配合し、ラットに経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、AUC および  $C_{max}$  を求めた。

[実施例 5]

実施例 3 における  $\gamma$ -シクロデキストリンの代わりに  $\beta$ -シクロデキストリンを生理食塩水に懸濁状態で均一に分散させ、ラットに経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定し、AUC および  $C_{max}$  を求めた。

上記比較例 1 および実施例 1 ～ 5 で求めた AUC および  $C_{max}$  を表 1 に示す。

表 1

(平均  $\pm$  S. D.)

	AUC ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
比較例 1	$0.24 \pm 0.24$	$0.12 \pm 0.10$
実施例 1	$0.46 \pm 0.20$	$0.21 \pm 0.08$
実施例 2	$0.52 \pm 0.38$	$0.27 \pm 0.20$
実施例 3	$0.81 \pm 0.32$	$0.27 \pm 0.08$
実施例 4	$0.75 \pm 0.22$	$0.31 \pm 0.13$
実施例 5	$0.91 \pm 0.45$	$0.33 \pm 0.14$

表 1 の結果から明らかなように、塩基性薬物とシクロデキストリン類を含有する本発明の経口投与用医薬組成物は、塩基性薬物単独の経口投与に比べて、優れた経口吸収性を示した。

[実施例 6]

化合物 A 0.5 mg を 0.5 ml の中鎖脂肪酸トリグリセリド（トリカプリル酸グリセリンエステルおよびトリカプリン酸グリセリンエステルの混合物）〔商品名：ミグリオール 812 中性油、ミツバ貿易社〕に懸濁して、SD 系雄性ラット（8 週令、体重 230 ～ 270 g）を 1 群 5 匹として用いる以外は、比較例 1 と

同様の方法にてラットに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定してAUCおよびC<sub>max</sub>を求めた。

[実施例 7]

化合物A 0.5 mgに、化合物Aに対し、モル比で5倍量のβ-シクロデキストリン 6.38 mgを配合し、0.5 mlの中鎖脂肪酸トリグリセリド〔商品名：ミグリオール 812 中性油（トリカプリル酸グリセリンエステルおよびトリカプリン酸グリセリンエステルの混合物）、ミツバ貿易社〕に懸濁して、実施例6と同様の方法にてラットに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定してAUCおよびC<sub>max</sub>を求めた。

[実施例 8]

実施例7における、β-シクロデキストリンの代わりにγ-シクロデキストリンを7.29 mg配合し、実施例6と同様の方法にてラットに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定してAUCおよびC<sub>max</sub>を求めた。

[実施例 9]

実施例7における、中鎖脂肪酸トリグリセリドの代わりに、オリーブ油を用い、実施例6と同様の方法にてラットに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定してAUCおよびC<sub>max</sub>を求めた。

[実施例 10]

実施例7における、中鎖脂肪酸トリグリセリドの代わりに、中鎖脂肪酸トリグリセリドとトリパルミチン酸グリセリンエステルの混合物（中鎖脂肪酸トリグリセリド：トリパルミチン酸グリセリンエステル＝9：1（重量比））を用い、実施例6と同様の方法にてラットに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定してAUCおよびC<sub>max</sub>を求めた。

上記実施例6～10で求めたAUCおよびC<sub>max</sub>を表2に示す。

表 2

(平均±S.D.)

	AUC (hr · $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
実施例 6	1.03±0.53	0.22±0.13
実施例 7	1.66±0.50	0.39±0.16
実施例 8	1.66±0.90	0.41±0.25
実施例 9	1.06±0.36	0.25±0.12
実施例 10	0.99±0.32	0.24±0.08

## [比較例 2]

化合物 A を生理食塩水に溶解し、 $2\text{ mg}/\text{ml}/\text{kg}$  となるように、サル（雌性、野性カニクイザル、体重 2.4～3.3 kg、 $n=4$ ）に無麻酔下、経口用マーゲンチューブを用いて経口投与した。投与後、0.5、1、2、3、4 および 8 時間に大腿静脈より血液を採取し、得られた血漿中の化合物 A の濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。得られた化合物 A の血漿中濃度推移から、AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

## [実施例 11]

化合物 A 6 mg に、モル比で 4.1 倍量の  $\beta$ -シクロデキストリン 62.8 mg を配合し、70.3 mg の中鎖脂肪酸トリグリセリド（商品名：ミグリオール 812 中性油、ミツバ貿易社）に懸濁したものを、ゼラチンカプセル（5 号）に充填して、サルに 1 カプセルを経口投与し、比較例 2 と同様の方法で血液を採取し、血漿中の化合物 A を測定して AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

## [実施例 12]

化合物 A 6 mg に、モル比で 2.0 倍量の  $\beta$ -シクロデキストリン 30.6 mg を配合し、89.4 mg の中鎖脂肪酸トリグリセリド（商品名：ミグリオール 812 中性油、ミツバ貿易社）に懸濁したものをシームレスマイクロカプセル（直径 2

mm) に充填して、化合物 A 6 mg/head の投与量になるようマイクロカプセルを経口投与し、比較例 2 と同様の方法で血液を採取し、血漿中の化合物 A を測定して AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

[実施例 13]

実施例 11 における、中鎖脂肪酸トリグリセリドの代わりに、中鎖脂肪酸トリグリセリドと水素添加牛脂脂肪酸トリグリセリド（商品名：T r i f a t T 5 2、日光ケミカル社）の混合物（中鎖脂肪酸トリグリセリド：水素添加牛脂脂肪酸トリグリセリド＝9：1（重量比））70.3 mg を用い、実施例 11 と同様の方法にてサルに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物 A を測定して AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

[実施例 14]

実施例 11 における、中鎖脂肪酸トリグリセリドの代わりに、中鎖脂肪酸トリグリセリドとモノステアリン酸グリセリンエステル（商品名：C U T I N A G M S - R P、ヘンケル社）の混合物（中鎖脂肪酸トリグリセリド：モノステアリン酸グリセリンエステル＝19：1（重量比））70.3 mg を用い、実施例 11 と同様の方法にてサルに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物 A を測定して AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

[実施例 15]

実施例 14 における、中鎖脂肪酸トリグリセリドとモノステアリン酸グリセリンエステルの混合比を 19：1 から 39：1 に代えた混合物 70.3 mg を用い、実施例 11 と同様の方法にてサルに経口投与し、血液を採取し、血漿中の化合物 A を測定して AUC および C<sub>max</sub> を求めた。

上記比較例 2 および実施例 11～15 で求めた AUC および C<sub>max</sub> を表 3 に示す。

表 3

(平均±S.D.)

	AUC (hr · $\mu$ g/ml)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)
比較例 2	0.28±0.12	0.08±0.04
実施例11	0.54±0.27	0.19±0.09
実施例12	0.39±0.99	0.13±0.04
実施例13	0.62±0.18	0.23±0.07
実施例14	0.58±0.15	0.31±0.13
実施例15	0.99±0.68	0.48±0.32

表 1、表 2 および表 3 の結果から明らかなように、本発明の塩基性薬物および親油性物質またはシクロデキストリン類を含有する医薬組成物、あるいは塩基性薬物、親油性物質およびシクロデキストリン類を含有する医薬組成物は、塩基性薬物単独の経口投与（比較例 1 および比較例 2）に比べて、優れた経口吸収性を示した。

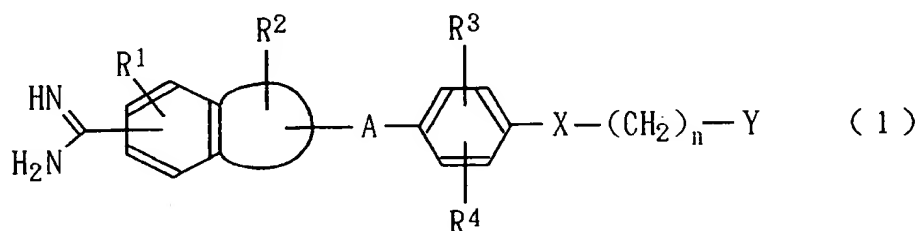
## 請 求 の 範 囲

1. (a) 塩基性薬物、ならびに (b) 親油性物質および／またはシクロデキストリン類を含有する経口投与用医薬組成物。

2. (a) 塩基性薬物が、芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物である請求項 1 記載の組成物。

3. (a) 塩基性薬物が、下記一般式 (1) で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物である請求項 1 または 2 記載の組成物。

一般式 (1)



〔式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

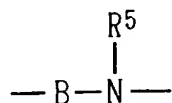
$R^2$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

$R^3$  は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

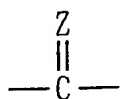
$R^4$  は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

$n$  は 0 ～ 4 の数を示し、

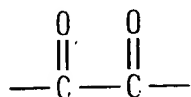
Aは1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基または式



で表わされる基（式中、Bは低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 $\text{R}^5$ は水素原子または式 $-\text{D}-\text{W}-\text{R}^6$ で表わされる基（式中、Dは式



で表わされる基（式中、Zは酸素原子または硫黄原子を示す。）、  
式



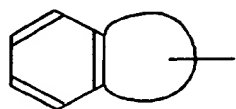
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または $-\text{NR}^7-$ で表わされる基（式中、 $\text{R}^7$ は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

$\text{R}^6$ は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）}を示し、

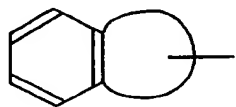
Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

4. 一般式(1)中、



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基である請求項3に記載の医薬用組成物。

5. 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む基である請求項3または4に記載の組成物。

6. 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ピロリジニル基またはピペリジル基である請求項4または5に記載の組成物。

7. 芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれるものである請求項3～6のいずれか1項に記載の組成物。

2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ]

フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
(+) - 2 - [4 - [(3S) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
(2S) - 2 - [4 - [(3S) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
(2R) - 2 - [4 - [(3R) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
(+) - 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、  
2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、  
2 - [4 - [(2S) - 1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、  
(+) - 2 - [4 - [(2S) - 1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、  
3 - [4 - [(3S) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 4 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) 酪酸、  
2 - [4 - [(3S) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、  
2 - [4 - [(3R) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、  
2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -  
N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N'-メチルスルファミド、  
エチル N- [N-4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル]  
カルバメート、

4- [N-4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイッ  
クアシッド、

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -  
N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックア  
シッド、

エチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル]  
グリシネート、

N- [N-4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エト  
キシカルボニルグリシン、および

N- [N-4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン。

8. 芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導  
体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれるものである請求項3～7のいずれか  
1項に記載の組成物。

(2S) -2- [4- [(3S) -1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)  
オキシ] フェニル] -3- (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 塩酸  
塩 5水和物、

(+) -2- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェ

ニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 2 塩酸塩、

(+) - 2 - [4 - [(2S) - 1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 2 塩酸塩、

エチル N - [N - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 2 塩酸塩、

および N - [N - 4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 2 塩酸塩、

N - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド 2 塩酸塩。

9. 親油性物質が、高級アルコール、脂肪酸、脂肪酸塩、および脂肪酸とアルコールまたは多価アルコールとのエステルからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10. 親油性物質が、脂肪酸とグリセリンとのエステルである請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

11. 親油性物質が、中鎖脂肪酸とグリセリンとのエステルである請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

12. 親油性物質が、中鎖脂肪酸とグリセリンとのエステル、および長鎖脂肪酸とグリセリンとのエステルの混合物である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

13. 親油性物質が、カプリル酸グリセリンエステルおよびカプリン酸グリセリンエステルの混合物である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

14. 親油性物質が、中鎖脂肪酸とグリセリンとのトリエステルである請求項

1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

1 5. 親油性物質が、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカプリン酸グリセリンエステルおよびモノステアリン酸グリセリンエステルの混合物である請求項 1 ～ 1 0 および請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

1 6. 親油性物質が、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカプリン酸グリセリンエステルおよび水素添加牛脂脂肪酸トリグリセリドの混合物である請求項 1 ～ 1 0 および請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

1 7. シクロデキストリン類が、水溶性シクロデキストリン類である請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

1 8. シクロデキストリン類が、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、水溶性の $\beta$ -シクロデキストリン誘導体および水溶性の $\gamma$ -シクロデキストリン誘導体からなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の混合物である請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

1 9. シクロデキストリン類が、 $\beta$ -シクロデキストリンである請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

2 0. 請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物を含有するエマルジョン製剤。

2 1. 請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物を含有する懸濁剤。

2 2. 請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物を含有するカプセル剤。

2 3. 請求項 2 1 に記載の懸濁剤を含有するカプセル剤。

2 4. (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、トリカプリル酸グリセリンエステル、トリカプリン酸グリセリンエステル、モノステアリン酸グリセリンエステルおよび $\beta$ -シクロデキストリンを含有する経口投与用医薬組成物。

2 5. 請求項 2 4 に記載の組成物を含有するカプセル剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04650

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 56-128714, A (Intarekkusu Research Corp.), October 8, 1981 (08. 10. 81) (Family: none)	1 - 25
A	JP, 7-196483, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), August 1, 1995 (01. 08. 95) (Family: none)	1 - 25

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 23, 1998 (23. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

March 3, 1998 (03. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/04650

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/40

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 56-128714, A (インタレツクス・リサーチ・コーポレーション), 8.10月.1981(08.10.81), (ファミリーなし)	1-25
A	J P, 7-196483, A (大正製薬株式会社), 1.8月.1995(01.08.95), (ファミリーなし)	1-25

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.02.98

国際調査報告の発送日

03.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山本 貴 謙二 印

4C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452